

# ABSTRACT ATTACHED

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-222401

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)9月5日

C 08 B 16/00  
C 08 J 9/36  
// A 61 K 7/00  
G 01 N 30/48  
C 08 L 1:00

CEP

J  
T

7330-4C  
8517-4F  
7306-4C  
7621-2G

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全6頁)

⑮ 発明の名称 セルロース材料の微小細孔サイズの調節方法

⑯ 特 願 平1-44350

⑰ 出 願 平1(1989)2月23日

⑱ 発 明 者 栗 崎 秀 夫 熊本県水俣市築地5番118号

⑲ 発 明 者 西 川 正 彦 熊本県水俣市陣内2丁目8番13号

⑳ 出 願 人 チ ッ ソ 株 式 会 社 大阪府大阪市北区中之島3丁目6番32号

㉑ 代 理 人 弁理士 佐々井 弥太郎 外1名

## 明 細 書

### 1. 発明の名称

セルロース材料の微小細孔サイズの調節方法

### 2. 特許請求の範囲

(1) セルロース材料をセルロース素材を膨潤させる能力を有する液状処理剤で処理することと特徴とするセルロース材料の微小細孔サイズの調節方法。

(2) 多孔性球状セルロース粒子をセルロース素材を膨潤させる能力を有する液状処理剤で処理することと特徴とする多孔性球状セルロース粒子の微小細孔サイズの調節方法。

(3) 液状処理剤としてセルロース素材を膨潤させる能力を有する①無機化合物又は有機化合物の溶剤溶液又は②液状の有機化合物を用いる特許請求の範囲第(1)項又は第(2)項に記載の方法。

(4) 無機化合物又は有機化合物が銅アンモニア、チオシアン酸塩、塩化亜鉛、リチウム塩、カドキン、ヒドラジン、ホルムアルデヒド、パラホル

ムアルデヒド、クロラール、N-メチルモルホリン、N-オキシド、第1～4級アミン類もしくはピリミジニウム塩から選ばれた一以上の化合物である特許請求の範囲第(3)項に記載の方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明はセルロース材料の微小細孔サイズの調節方法に関する。微小細孔を有するセルロース材料中でも多孔性セルロース粒子はクロマト剤、化粧品原料等として有用なものである。

## (従来の技術とその課題)

セルロースは天然に多量に存在する高分子であって、素材として微小細孔を保有している。

微小細孔を有するセルロース材料中でも多孔性粒子はゲル濾過、イオン交換、アフィニティーなどのクロマト剤、あるいは化粧品原料などとして広く利用されている。

多孔性セルロース粒子をクロマト剤として使用する場合は微小細孔すなわちポアサイズの大小と、ポアの容積比率(多孔性)がクロマト剤としての性能に大きく影響する。例えばゲル濾過剤は分子の大きさによる篩効果によって分離するものであり、当然ゲルのポアによる影響は大であり、分

一三酢酸エステルとの混合物を有機溶剤に溶かし、水系の分散液に攪拌分散し、溶剤を留去して三酢酸セルロース球状粒子を得る。ついでこれをけん化することによりセルロース球状粒子を得る方法であり、ポアのサイズの調節は2種類のセルロース三酢酸エステルの混合比を変化させることによって行なわれる。この方法では、一定の重合度を有する特殊な結晶性セルロースを必要とするが、このようなセルロースは一般に天然セルロースの酸加水分解によって製造されており、天然セルロースに比較すると非常に高価である。

従って、②の方法を工業的に実施するのは経済的でない。

③の方法は、セルロース有機酸エステルの溶液に酸又はアルカリを添加したあと、水系の分散液に攪拌分散し、溶剤を留去してセルロースエステルの球状粒子を得る。ついでこれをけん化することによりセルロース粒子を得る方法であり、ポアのサイズの調節は酸又はアルカリの添加量を加減することにより行なわれる。しかしこの方法に

応ずる分子に応じたポアサイズが必要とされる。またイオン交換やアフィニティーの場合においても分離性能や処理性能がポアの態様によって異なることが知られている。

このために、セルロース粒子のポアの調節方法が種々提案されている。

例えば、①特開昭56-24,429、②特開昭56-24,430、③特開昭57-38,801、等がある。

①の方法は、三酢酸セルロースを有機溶媒に溶かし、さらに高級アルコール等を希釈剤として添加する。この三酢酸セルロース溶液を水系の分散液に攪拌分散し、溶剤を留去して三酢酸セルロース球状粒子を得る。ついでこれをけん化することによりセルロース粒子を得る方法であり、ポアの調節は希釈剤の量によって行なうとされている。①の方法ではポアサイズの大きな粒子を得ようとするとき多量の希釈剤を必要とするため、洗浄及び希釈剤の回収に多くの手間を要する。

②の方法は、一定の重合度を有する結晶セルロースの三酢酸エステルと非結晶部を有するセルロ

によって得られるセルロース粒子のポアは比較的小さなポアであり、用途上、分子重量数万以上の蛋白分子の大きさに対応するポアを得る方法には適用できない。

## (発明が解決しようとする課題)

以上述べたように従来の多孔性セルロース粒子のポアのサイズを調節する方法には種々の問題があった。それらはまた、セルロース粒子を形成する段階においてのみ適用されるものであって、粒子形成後にポアを調節することはできなかった。

本発明は従来技術の問題点を解決し、微小細孔を有するセルロース材料、特にクロマト剤等として有用な多孔性セルロース材料を得るためのポアのサイズの調節方法を提供しようとするものである。

本発明者等は、種々の液剤についてセルロースに対する作用を検討した結果、セルロースを膨潤させるがほとんど溶解せず、又は少量しか溶解し

ない液剤でセルロース材料を処理することにより最終的に多孔性セルロース材料のポアが変化することを知見し、この知見に基づいて更に研究の結果、本発明に到達した。

(課題を解決するための手段)

本発明は、下記(1)～(4)の構成を有する。

(1) セルロース材料をセルロース素材を膨潤させる能力を有する液状処理剤で処理することを特徴とするセルロース材料の微小細孔サイズの調節方法。

(2) 多孔性球状セルロース粒子をセルロース素材を膨潤させる能力を有する液状処理剤で処理することを特徴とする多孔性球状セルロース粒子の微小細孔サイズの調節方法。

(3) 液状処理剤としてセルロース素材を膨潤させる能力を有する①無機化合物又は有機化合物の溶剤溶液又は②液状の有機化合物を用いる前記第(1)項又は第(2)項に記載の方法。

(4) 無機化合物又は有機化合物が銅アンモニア、

本発明の方法に使用される液状処理剤としては多くのものがある。

例えば、水溶液として使用されるものとしては次のようなものがある。

すなわち、銅アンモニア、チオシアン酸塩、塩化亜鉛、リチウム塩、アンモニア、カドキセン、ヒドラジンのような無機化合物である。

また有機化合物としては次のようなものがある。すなわち、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、クロラール、N-メチルモルホリン、N-オキシド、アミン類、ピリジニウム塩などである。

またこれらの有機化合物に組合せて使用する有機溶剤としてはジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどがある。

それぞれの液剤及び又は溶剤は単独あるいは数種を混合して用いることができる。

本発明方法の処理を水溶液で行う場合の液剤の濃度は、希望するポアサイズにより選定され

チオシアン酸塩、塩化亜鉛、リチウム塩、カドキセン、ヒドラジン、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、クロラール、N-メチルモルホリン、N-オキシド、第1～4級アミン類もしくはピリジニウム塩から選ばれた一以上の化合物である前記第(3)項に記載の方法。

即ち、本発明はセルロース材料をセルロースに対し、膨潤作用のある液状処理剤に浸せきし膨潤させたあと、該液剤を洗浄等により除去することによりセルロース材料のポアのサイズを調節する方法である。

本発明の方法で用いるセルロース材料は繊維状、顆粒状、球状、塊状等のいずれの形状でも実施できるが、クロマト剤の目的に使用する場合は球状粒子が好ましい。また、本発明は膜状のセルロースに対しても適用可能である。本発明に使用するセルロース粒子の製造方法として例えば、特開昭81-241,337、特開昭55-44,312、特開昭53-7,759、特開昭51-5,361等種々提案されている方法が利用でき、特に限定されない。

通常、高濃度で使用すれば大きなサイズのポアが得られ、低濃度で使用すれば処理前のポアからのポアサイズの変化は小さくなる。該濃度としては、一般に0.1重量%以上、セルロースの溶解度以下の範囲で使用できるが、好ましくは1～50重量%である。

浸せき又は、膨潤処理の時間は特に限定されないが、あまりにも短時間では処理効果が不十分となり、不必要に長時間ではセルロースの変質・劣化を生じるので、通常は1～24時間が適当である。温度についても同様であり、好ましくは5～100℃である。

しかしながら、液状処理剤の種類によってはある条件下で著しく溶解作用が大となる場合があるのでこのような条件は避ける必要がある。例えば、チオシアン酸カルシウム水溶液においては濃度50%以上、温度90℃以上では溶解の恐れがあるため、濃度50%未満、温度80℃未満が好ましい。

セルロースと処理液剤との比は、セルロースが

十分液剤と接触可能な範囲であれば良いが、過剰の液剤の使用は損失となるため、好ましくはセルロースの1重量部に対して、処理液剤の重量は100倍以下、好ましくは1〜50倍である。

液状処理剤による処理は、一般に攪拌槽で攪拌下に行われるが、静置あるいはカラム等に充填した状態で実施することも可能である。

液状処理剤による処理が終了後、被処理セルロースは非活性の液で洗浄・置換される。非活性の液としては通常、水、アルコール類、アセトンあるいはこれらの混合液が使用される。洗浄・置換は処理液を通過等により除去した後非活性の液を加えて実施する方法、あるいは処理液を分離せず多量の非活性液と混合した後実施することもできる。

量%のチオシアン酸アンモニウム水溶液500ml中、50℃で16時間攪拌した。室温まで冷却後ろ過水洗し、球状セルロース粒子を得た。このセルロース粒子の排除限界分子量はデキストランで25,000であった。この排除限界分子量は上記公開特許公報の実施例に従えば約3倍のn-オクタノールを使用した場合に相当する。

#### 実施例-2

特開昭 57-38,801号公報の実施例1に従い三酢酸セルロース180gを塩化メチレン2,000mlに溶解後、36重量%の塩酸5mlを加えて攪拌する。ついでこの溶液を5重量%ゼラチン水溶液に添加分散して塩化メチレンを蒸発除去する。得られた三酢酸セルロース球状粒子をアルカリでけん化後水洗し、直径100〜200ミクロンのセルロース球状粒子を得た。この球状セルロース粒子の排除限界分子量はポリエチレングリコールで3,500であった。

上記粒子を吸引ろ過し、湿潤状態で100g(乾燥

#### 【実施例】

以下に実施例を示すが、本発明の方法はこれらの実施例に記載された方法に限定されるものではない。以下の実施例において得られたセルロース粒子のボアーは液体クロマトグラフィーによって排除限界分子量を測定して評価した。測定の方法については後述の比較試験例に記載した。

#### 実施例-1

特開昭56-24,429号公報に記載の実施例1に従い三酢酸セルロース320gとn-オクタノール300mlを塩化メチレン4,000mlに溶解しこの溶液を4%ゼラチン水溶液中に分散後、塩化メチレンを蒸発除去する。得られた粒子をアルカリでけん化後分級し水膨潤状態で40〜100ミクロンの直径の球状セルロース粒子を得た。このセルロース粒子の排除限界分子量はデキストランで4,000であった。

得られた水膨潤状態の球状セルロースを吸引ろ過し湿潤状態で100g(乾燥時42gに相当)を30重

時50gに相当)を取り、200gのN,N-ジメチルアセトアミドで3回洗浄した。吸引ろ過後、6重量%塩化リチウム/N,N-ジメチルアセトアミド溶液200g中に入れ、30℃で5時間攪拌した。N,N-ジメチルアセトアミド、ついでメタノール、ついで水で洗浄し球状セルロース粒子を得た。このセルロース粒子の排除限界分子量はポリエチレングリコールで13,000であった。

#### 実施例-3

特開昭 55-44,312号公報の実施例3に従い直径120〜250ミクロンのセルロース粒子を得た。このセルロース粒子の排除限界分子量はポリエチレングリコールで300万であった。

水中に懸濁した上記粒子を吸引ろ過する。湿潤状態で100gの粒子を酸化防止のため0.1gのナトリウムボロハイドライドを加えた10重量%水酸化ナトリウム水溶液500mlに加え、40℃で5時間攪拌した。室温まで冷却後デカンテーションにより上澄を除去する。ついで500mlの水を加えて攪拌後

デカンテーションを実施する。この操作をさらに3回実施した後吸引し、ろ過液が中性となるまで水洗した。得られたセルロース粒子の排除限界分子量はポリエチレングリコールで100万であった。

#### 比較試験例

本発明の方法で得られたセルロース粒子を直径22mm、長さ500mm（カラム容積190ml）のクロマト用カラムに充填する。カラムにポンプを接続し、溶出液（0.1モルの塩化カリウムを加えた0.05モル、リン酸バッファ溶液、pH7.2）を40ml/hrの流速で600ml流す。ついで分子量既知のマーカー（ポリエチレングリコール又はデキストラン）の溶出液溶液（5mg/1ml）0.1mlをカラムに添加し40ml/hrの流速で溶出液を流す。カラム出口に接続した検出器（示差折光計）でマーカーの溶出容積を測定する。カラム容積を $V_0$ （ml）、マーカーの溶出容積を $V_e$ （ml）とし、マーカーの分子量の対数値に対して、各マーカー

の $V_e/V_0$ （%）をプロットし、このグラフ（校正曲線）より排除限界分子量を求める。排除限界分子量とは多孔性粒子においてそれ以上の分子量の分子が粒子内に浸透できない限界の分子量である。このようにして求めた各粒子の排除分子量を表-1に示す。

表-1 各粒子の排除限界分子量

	実施例-1	実施例-2	実施例-3
処理前	4000	3500	300万
処理後	25000	13000	100万

第1図は比較試験で測定した分子量既知のマーカー（実施例-1においてはデキストラン、実施例-2及び3においてはポリエチレングリコール）の $V_e/V_0$ （%）を横軸に、マーカーの分子量を対数目盛りで縦軸にプロットしたグラフである。マーカーの分子量が大きくなると $V_e/V_0$ が約40%で一定となり、垂直な直線となる。これはマーカー分子がセルロースのボア中に浸透できず、粒子間の空隙のみを通るためである。ボア内部に浸透できる分子は一般に、分子量が小さくなると多く粒子内に浸透するため溶出が遅

くなり、傾きを持った直線、ないしは曲線となる。この2本の直線または曲線の交点（注、図では折点）における分子量が排除限界分子量である。

#### 【発明の効果】

表-1に示したように実施例-1では本発明の方法で処理する前の排除限界分子量が4,000であるのに対して、本発明の方法で処理後は25,000となる。これは特開昭56-24,429号公報の実施例-1によれば3倍もの希釈剤を使用しなければ達成できないものである。実施例-2では処理前が3,500に対して処理後13,000となっている。特開昭57-38,801号公報の方法では排除限界分子量数千が限界であるが、本発明の方法によれば1万以上が容易に達成できることが明らかである。

また、特開昭55-44,312号公報記載のようにセルロースを直接溶解して粒子化する方法では高濃度でセルロースを溶解することが困難であるため、得られるセルロース粒子のボアは非常に大

きいものしか得ることができない。実施例-3で示したように、本発明の方法はこのような巨大ボアのセルロース粒子を適切なサイズのボアを有するものに改質することも可能である。

以上の説明で示したように、本発明の方法は種々の方法で得られるセルロース材料、殊にセルロース粒子のボアを容易に調節することができるため、セルロース材料の各種用途への利用の為に非常に有用なものである。

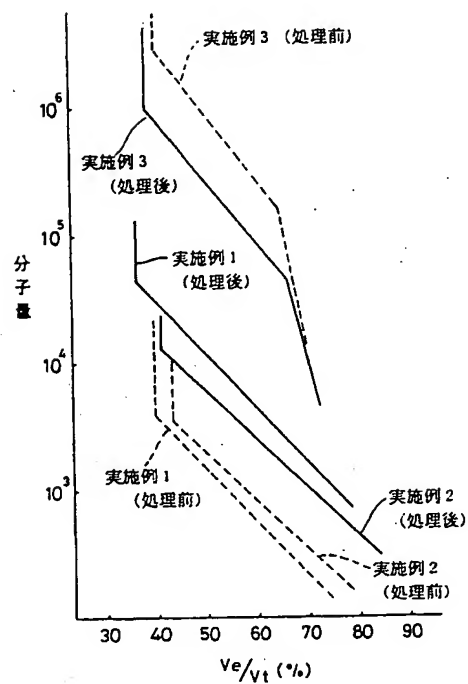
#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の方法の実施各例における分子量- $V_e/V_t$  (%)の校正線を示す。各図において、実線は処理後で、破線は処理前である。

以上

特許出願人    チッソ株式会社  
代理人 井理士    佐々井彌太郎  
同            上    野中克彦

第1図



(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **02222401 A**

(43) Date of publication of application: **05.09.90**

(51) Int. Cl

**C08B 16/00**  
**C08J 9/36**  
**// A61K 7/00**  
**G01N 30/48**  
**C08L 1:00**

(21) Application number: **01044350**

(22) Date of filing: **23.02.89**

(71) Applicant: **CHISSO CORP**

(72) Inventor: **KURISAKI HIDEO**  
**NISHIKAWA MASAHIKO**

(54) **CONTROL OF VERY SMALL PORE SIZE OF  
CELLULOSE MATERIAL**

(57) Abstract:

PURPOSE: To control pores of cellulose granules and to obtain a porous cellulose material useful as a chromatography agent by treating a cellulose material with a liquid treating agent having ability of swelling cellulose material.

CONSTITUTION: A cellulose material is treated with a liquid treating agent (preferably solution of cuprammonium, thiocyanate, zinc chloride, lithium salt, cadoxen, hydrazine, formaldehyde, paraformaldehyde, chloral, N-methylmorpholine, N-oxide, primary-quaternary amine, pyrimidium, etc., in solvent) to control the pore size of cellulose material.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio